

**ВПЛИВ СВИНЦЮ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ХРЕБТА ЩУРІВ НА ФОНІ ОСТЕОПОРОЗУ**

В експериментальному дослідженні вивчено вплив свинцю на кісткову тканину тіл хребців поперекового відділу хребта щурів на фоні модельованого шляхом овариоектомії остеопорозу. Щури отримували розчин ацетату свинцю з водою (230 мг/л) протягом 2,5 міс. і були виведені з експерименту у віці 12,5 міс. Виявлено, що вплив свинцю на організм щурів викликає підвищення його вмісту в тілах хребців на фоні остеопорозу в 1,23 разу. У тілах хребців виявлено зменшення площі губчастої кісткової тканини і ширини трабекул на 31,93 і 13,92 % відповідно, а також збільшення відстані між трабекулами на 31,75 %, що свідчить про вплив свинцю на порушення якості трабекулярної сітки. У результаті впливу свинцю у щурів на тлі остеопорозу в тілах хребців підвищується активність процесу резорбції та пригнічується формування кістки.

**Ключові слова:** щур, хребет, свинець, кісткова тканина, остеопороз.

**EFFECT OF LEAD ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE OF SPINE RATS WITH OSTEOPOROSIS**

In the experimental study there was examined the lead exposure on bone tissue of vertebral bodies of lumbar spine of rats with modeling osteoporosis by ovariectomy. Rats received lead acetate solution (230 mg/L) in distilled water for 2.5 months and were removed from the experiment at the age of 12.5 months. Lead exposure in rats with osteoporosis causes an increase in its content in the vertebral bodies on the background of osteoporosis 1.23 times. It was showed a reduction in vertebral bodies of the trabecular bone area and width of trabeculae at 31.93 and 13.92% respectively, and increased distance between trabeculae at 31.75%, indicating that the influence of lead impaired of trabecular bone quality. As a result of lead exposure in rats with modeling osteoporosis there increased the of the resorption process and inhibited bone formation in vertebral bodies.

**Key words:** rat, spine, lead, bone tissue, osteoporosis.

УДК 616.13-018.74

С. І. Мироненко

**ОСОБЛИВОСТІ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗолоВИМ КІНДЛІНГОМ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА АКСИТИНІБУ**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Плавальний тест за методикою [10] дозволяє оцінити функціональний стан систем реалізації рухових програм, а також ефективність їх корекції на основі поточної аферентації. Причому в організації відповідного поведінкового патерну встановлено провідну роль стріатуму, нейрофармакологічна корекція якого дозволяє змінювати досліджувані показники тесту [3; 4; 10]. Таким чином, плавальний тест може виступати як інструмент аналізу нейромедіаторних механізмів структур стріатуму, які змінюються за умов впливу нейротропних впливів, у тому числі нейротропних фармакологічних препаратів [3; 4].

Раніше нами було встановлено, що на моделі пентилене-

тетразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу найбільш перспективні сполуки — похідні 4-тіазолідиніонів препарат 1205 ([2,4-діоксо-5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметил)-тіазолідин-3-іл]-оцтової кислоти етиловий ефір і препарат 2658 (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-тіазолідин-4-оне) викликають пригнічення судомної активності [2]. Зважаючи на роль тирозин-кінази у здійсненні протисудомного впливу за умов формування кіндлінгу [8], а також здатність похідних 4-тіазолідиніонів пригнічувати активність тирозин-кінази [1; 9], можна вважати, що одним із механізмів здійснення протисудомного впливу досліджуваних сполук було пригнічення активності вказаного ензиму.

Тому метою даного дослідження було вивчення впливу препаратів 1205 (Les-1205), 2568 (Les-2568), а також специфічного інгібітора тирозин-кінази акситинібу щодо проявів плавної поведінки кіндлінгових щурів та ефективності поєднаного застосування вказаних препаратів з акситинібом.

**Матеріали та методи дослідження**

Спостереження виконано за умов гострого експерименту на 81 щурі лінії Вістар масою 180–250 г за стандартних умов утримання виварію. Досліди проведено згідно з вимогами GLP та комісії з біоетики Львівського та схвалено як такі, що відповідають чинним вимогам.

Як пріоритетний метод дослідження використано раціональний структурний дизайн 4-тіозолідиндіонового «кора», прогнозування біологічної активності структурних похідних за методом оцінки 2D подібності (спеціалізована програма PASS C&T), високоефективні скринінгові технології, які знаходяться в доступі за програмою Antiepileptic Drug Development Program (Epilepsy Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, США), а також протоколи дослідження протисудомної дії відповідно до рекомендацій до клінічного випробування лікарських засобів ДФЦ МОЗ України.

Модель кіндлінгу відтворювали за описаною методикою [2–4] шляхом щодобового застосування ПТЗ (“Sigma Aldrich”, США) підпороговою дозою 30,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/очер) протягом 21 доби. У досліді спостерігали щурів з розвиненими клоніко-тонічними генералізованими судомними нападами через 24 год після останнього застосування епілептогену.

Дослідження плавальної поведінки проводили за методом М. С. Vrijmoed-de Vries, А. R. Cools [10]. Басейн для вивчення плавальної поведінки являв собою скляний циліндр висотою 45 см та діаметром 30 см, який був наповнений на дві третини водою, підігрітою до температури 37 °С. Спостерігали характер плавання щурів протягом 6 хв після їх розташування у центрі басейну. Наприкінці плавального тесту вивчали здатність щурів до перемикання на активно-адаптивні форми поведінки, для чого визначали інтенсивність зовнішнього подразника, який викликав у щурів цілеспрямований завершений поведінковий акт. З цією метою в ба-

сейн з водою опускали мотузку діаметром 1 см, яка була фіксована на Г-подібному кронштейні висотою 65 см. Інтенсивність подразнення визначали за ступенем контакту з мотузкою, якої вистачало для втечі щура з води шляхом підйому нею. Застосовували таку шкалу: 0 балів — щур здійснював підйом мотузкою після візуального контакту з нею; 1 бал — підйом відбувався після контакту щура з мотузкою кінчиком морди; 2 бали — після контакту кінчиком морди та передніми кінцівками; 3 бали — після контакту з мотузкою всіма чотирма кінцівками; 4 бали — після контакту з мотузкою всіма кінцівками щур не здійснював підйому.

Препарати Les-1205 і Les-2568 застосовували дозами 25,0; 50,0 та 100,0 мг/кг, в/очер, за 30 хв до введення ПТЗ. Ацитиніб (“Sigma Aldrich”, США) використовували дозами 5,0; 10,0 та 20,0 мг/кг, внутрішньошлунково, за 60 хв до спостереження. Щурам групи контролю вводили в/очер та внутрішньошлун-

ково 0,9 % фізіологічного розчину NaCl.

Результати дослідження оцінювали за загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях статистичними критеріями — ANOVA + Newmann–Keuls, а також критерієм “z” порівняння двох пропорцій.

### Результати дослідження та їх обговорення

Плавальна поведінка інтактних щурів характеризувалася розвитком пасивних адаптивних рухових комплексів через 1,5–2,5 хв з моменту їх розташування в басейні з водою. Три і більше плавальних пасивно-адаптивних елементи спостерігались у 11 із 15 інтактних щурів та у 3 із 16 щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом ( $p < 0,05$ ; рис. 1). За умов застосування Les-1205 дозою 100,0 мг/кг, в/очер, досліджуваний показник становив 10 із 16 тварин у групі кіндлінгових щурів, що було достовірно вище від показника у групі щурів із кіндлінгом без лікування ( $p < 0,05$ ) і од-

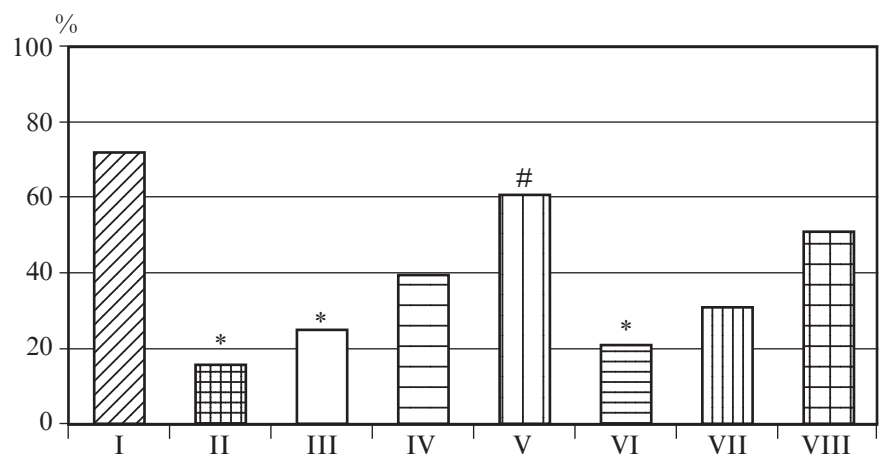


Рис. 1. Показники пасивно-адаптивного плавання щурів за умов застосування препаратів Les-1205 і Les-2658. За віссю абсцис: I — інтактні щури (контроль); II — кіндлінгові щури; III, IV, V — застосування Les-1205 відповідно дозами 25,0, 50,0 та 100,0 мг/кг, в/очер; VI, VII, VIII — застосування Les-2658 відповідно дозами 25,0, 50,0 та 100,0 мг/кг, в/очер. На рис. 1–3: за віссю ординат — кількість щурів, які демонстрували три і більше пасивно-адаптивних плавальних рухів (%) до кількості щурів у групі, яка була прийнята за 100 %; \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі контролю; # —  $p < 0,05$  — порівняно з показником у групі кіндлінгових щурів (критерій “z” порівняння двох пропорцій)

ночасно не відрізнялося від показника в групі інтактних щурів ( $p > 0,05$ ; рис. 1, V). На тлі застосування Les-2658 найвищою із досліджуваних дозою (100,0 мг/кг, в/очер) кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання становила 9 із 17, що не відрізнялося від показників у групах кіндлінгових та інтактних щурів ( $p > 0,05$ ; рис. 1, VIII).

На тлі застосування акситинібу дозою 20,0 мг/кг кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання становила 7 із 10 експериментальних тварин, що достовірно перевищувало аналогічний показник у кіндлінгових щурів без лікування ( $p < 0,05$ ) і одночасно не відрізнялося від показника в групі інтактних щурів ( $p > 0,05$ ; рис. 2, V).

За умов поєднаного застосування акситинібу та Les-1205 самостійно неефективними дозами 5,0 та 25,0 мг/кг відповідно кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання дорівнювала 6 із 9 тварин, що перевищувало показник у групі кіндлінгових щурів без лікування ( $p < 0,05$ ) і не відрізнялося від показника в групі інтактних щурів ( $p > 0,05$ ; рис. 3, III). Подібний за вираженістю результат спостерігався і за умови застосування Les-1205 дозою 50,0 мг/кг при його комбінуванні з акситинібом дозою 5,0 мг/кг, коли досліджуваний показник становив 8 із 11 тварин (рис. 3, IV). На тлі застосування Les-2658 дозою 50,0 мг/кг, в/очер, і акситинібу дозою 5,0 мг/кг кількість щурів із трьома і більше елементами пасивно-адаптивного плавання дорівнювала 8 із 12 тварин, що перевищувало відповідний показник у групі кіндлінгових щурів без лікування ( $p < 0,05$ ) і не відрізнялося від

показника в групі інтактних щурів ( $p > 0,05$ ; рис. 3, VI).

Застосування препарату Les-1205 дозою 50,0 мг/кг, в/очер, супроводжувалося підвищенням здатності кіндлінгових щурів уникати басейну з водою: удвічі, порівняно зі щурами з розвиненим кіндлінгом, зростала кількість щурів, які покидали басейн після контакту з мотузкою кінчиком морди та передніми кінцівками ( $p < 0,05$ ; табл. 1). Однак порівняно з групою контролю зберігалася достовірно нижча здатність уникати басейну з водою ( $p < 0,001$ ).

При застосуванні вдвічі більшої дози препарату у 5 із 16 щурів виявлялася здатність уникати басейну після візуального контакту з мотузкою ( $p < 0,01$ ) при одночасній відсутності відмінностей порівняно з групою контролю ( $p > 0,05$ ).

На тлі застосування Les-2658 найбільшою із досліджуваних дозою препарату (100,0 мг/кг, в/очер) 2 із 17 щурів уникали басейну після візуального контакту з мотузкою, а здатність уникнення в групі була вищою від такої в групі кіндлінгових щурів без лікування ( $p < 0,05$ ).

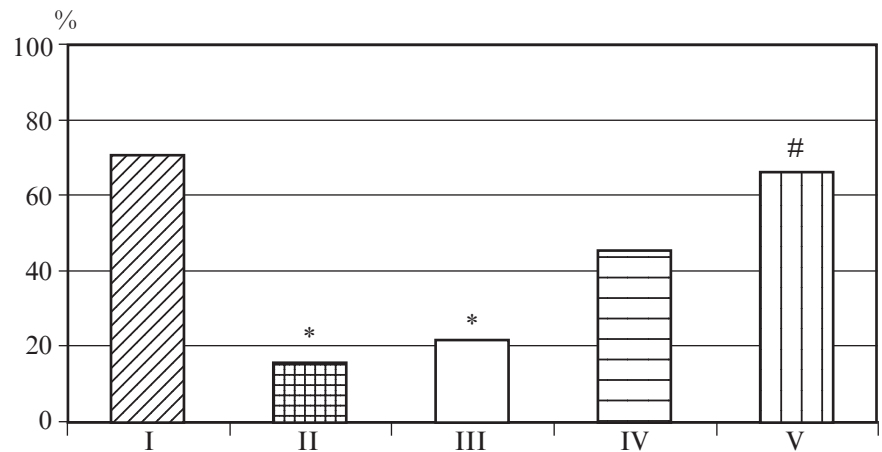


Рис. 2. Особливості плавальної поведінки щурів за умови застосування акситинібу: за віссю абсцис: I — інтактні щури (контроль); II — кіндлінгові щури; III, IV, V — застосування акситинібу дозами 5,0, 10,0 та 25,0 мг/кг внутрішньошлунково відповідно

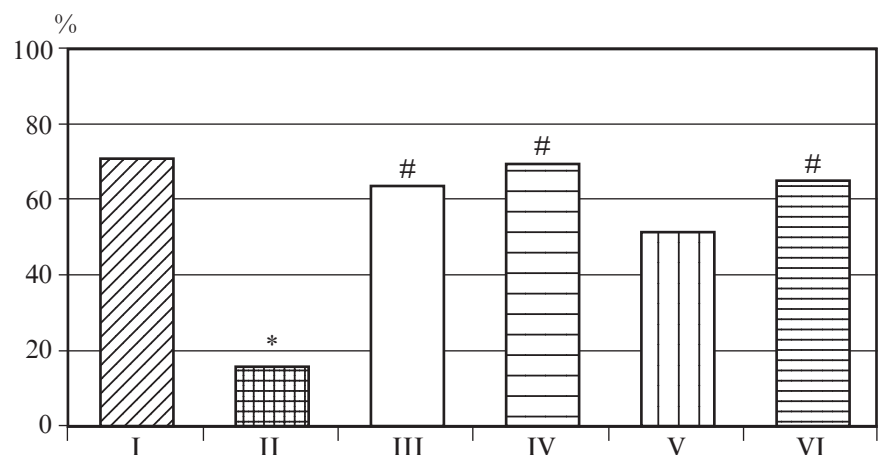


Рис. 3. Плавальна поведінка щурів за умови поєднаного застосування препаратів та акситинібу. За віссю абсцис: I — інтактні щури (контроль); II — кіндлінгові щури; III, IV — застосування акситинібу дозою 5,0 мг/кг і сполуки Les-1205 дозами 25,0 та 50,0 мг/кг відповідно; V, VI — застосування акситинібу дозою 5,0 мг/кг і сполуки Les-2658 дозами 25,0 та 50,0 мг/кг відповідно

Таблиця 1

**Вираженість уникнення із басейну за різних умов застосування препаратів Les-1205, Les-2658 та акситинібу, n**

Доза, мг/кг	Вираженість уникнення, бали					P
	0	1	2	3	4	
Інтактні (контроль), n=15	—	9	5	1	—	—
Кіндлінгові щури, n=16	1	—	2	6	7	p<0,001
Les-1205 (мг/кг, в/очер)						
25,0, n=15	1	—	2	8	4	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
50,0, n=12	—	—	4	7	1	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,023
100,0, n=16	—	—	4	7	5	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01
Les-2658 (мг/кг, в/очер)						
25,0, n=13	2	—	—	8	3	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
50,0, n=15	—	—	1	8	6	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
100,0, n=17	—	2	5	6	4	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,037
Акситиніб (мг/кг, внутрішньошлунково)						
5,0, n=11	1	—	2	5	3	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
10,0, n=10	—	1	3	5	1	p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>2</sub> =0,024
20,0, n=10	—	2	5	3	—	p <sub>1</sub> <0,035 p <sub>2</sub> =0,004
Les-1205 (мг/кг, в/очер) + акситиніб (мг/кг, внутрішньошлунково)						
25,0 + 5,0, n=9	—	1	6	2	—	p <sub>1</sub> =0,022 p <sub>2</sub> <0,001
50,0 + 5,0, n=11	—	5	5	1	—	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001
Les-2658 (мг/кг, в/очер) + акситиніб (мг/кг, внутрішньошлунково)						
25,0 + 5,0, n=13	—	—	6	5	2	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,021
50,0 + 5,0, n=12	—	3	5	3	1	p <sub>1</sub> =0,038 p <sub>2</sub> =0,002

*Примітка.* Застосовано критерій “z” порівняння двох пропорцій; n — кількість щурів; відмінності вірогідні: p<sub>1</sub> — порівняно з контролем; p<sub>2</sub> — порівняно з кіндлінговими щурами.

На тлі застосування акситинібу дозою 10,0 мг/кг здатність уникнення була вищою порівняно з контролем: тільки у одного щура уникнення не відбувалося після контакту всіма кінцівками з мотузкою, тимчасом як у 2 із 10 тварин уникнення відбувалося при візуальному

контакті з мотузкою (p<0,05). Водночас уникнення було менш вираженим порівняно з групою контролю (p<0,01). Застосування акситинібу вищою із досліджуваних дозою (20,0 мг/кг) супроводжувалося зростанням здатності щурів уникати басейну: у 2 із 10 тварин візуально-

го контакту вистачало для здійснення уникнення, що було достовірно вище від здатності уникнення кіндлінгових щурів без лікування (p<0,01). При цьому здатність до уникнення була достовірно нижчою порівняно з такою в групі контролю (p<0,05; див. табл. 1).

Поєднане застосування Les-1205 і акситинібу самостійно неефективними дозами (25,0 та 5,0 мг/кг відповідно) супроводжувалося зростанням здатності кіндлінгових щурів уникати басейну з водою, яке в 1 із 9 тварин відбувалося після візуального контакту з мотузкою (p<0,001). При цьому, однак, визначалася нижча здатність до уникнення порівняно з групою контролю (p<0,05). При комбінованому застосуванні Les-1205 і акситинібу дозами 50,0 мг/кг та 5,0 мг/кг відповідно у 5 із 11 щурів уникнення відбувалося після візуального контакту з мотузкою, а здатність до уникнення в групі була достовірно нижчою порівняно з кіндлінгових щурами без лікування (p<0,001) та не відрізнялася від такої у групі інтактних щурів (p>0,05).

На тлі застосування Les-2658 і акситинібу самостійно неефективними дозами (25,0 та 5,0 мг/кг відповідно) у 6 із 13 щурів уникнення відбувалося після контакту з мотузкою кінчиком морди і лише у 2 тварин після контакту всіма лапами, що було достовірно менше порівняно з показниками уникнення у кіндлінгових щурів без лікування (p<0,05). Проте вираженість уникнення залишалася достовірно меншою порівняно з групою інтактних щурів (p<0,001). При збільшенні дози Les-2658 до 50,0 мг/кг і її застосуванні з акситинібом (5,0 мг/кг) у 3 із 12 щурів уникнення відбувалося при візуальному контакті з

мотузкою, а здатність до уникнення в групі перевищувала таку в групі кіндлінгових щурів без лікування ( $p < 0,01$ ) при одночасно меншій її вираженості порівняно з показниками у щурів групи контролю ( $p < 0,05$ ; див. табл. 1).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у щурів із ПТЗ-індукованим кіндлінгом спостерігалось зменшення кількості пасивно-адаптивних плавальних елементів, а також погіршення здатності уникнення кіндлінговими щурами басейну з водою, яка виявилася в плавальному тесті за методом [10]. Подібний ефект відповідає раніше отриманим результатам [3; 4] і може бути наслідком нейромедіаторних змін на рівні стріатуму, які полягають у зниженні ГАМК-ергічного гальмівного контролю, послабленні дофамінергічних і посиленні активності глутаматергічних впливів [3; 4]. Отже, можливим механізмом впливів досліджуваних сполук є відповідно протилежний характер змін стану нейромедіаторних систем стріатуму. Слід зазначити, що проведені раніше дослідження, які засвідчили більш виражену протисудомну активність Les-1205 на моделі ПТЗ-кіндлінгу [2], свідчать саме про посилення ГАМК-ергічних механізмів контролю збудження нейрональних структур мозку.

Беручи до уваги те, що коригуючі впливи акситинібу та досліджуваних похідних 4-тіазолідиндіонів мають однакову спрямованість, можна припустити, що одним із можливих механізмів реалізації їх впливів є гальмування активності тирозинкінази. Подібний вплив тим більше імовірний, якщо зважати на значення активності вказаного ензиму для формування кіндлінг-провокованих судом

[8], здатність акситинібу високоспецифічно гальмувати активність цього ензиму [6; 7], пригнічувати ПТЗ-індуковану кіндлінгову судомну активність [5], а також з'ясоване під час дослідження взаємне посилення коригуючих плавальну поведінку впливів поєданого застосування акситинібу, Les-1205 і Les-2658 дозами, які не викликали ефекту при самостійному застосуванні. Причому можливим є не тільки сумарний, але і потенційований характер взаємного застосування препаратів, що потребує додаткового дослідження.

Отримані результати мають перспективне значення щодо визначення спектра та механізмів здійснення нейротропних впливів похідних 4-тіазолідиндіонів.

#### Висновки

1. Похідні ([2,4-діоксо-5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметил)-тіазолідин-3-іл]-оцтової кислоти етиловий ефір (препарат 1205) та 5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-тіазолідин-4-оне (препарат 2658) дозозалежним чином усувають викликане пентилентетразоловим кіндлінгом зменшення кількості плавальних адаптивних рухових актів, а також пригнічення здатності уникнення щурами басейну з водою.

2. Акситиніб — специфічний інгібітор тирозинкінази дозами 10,0 та 20,0 мг/кг, внутрішньошлунково, збільшував кількість плавальних пасивно-адаптивних рухових актів. Протективний ефект спостерігався при комбінуванні самостійно неефективних доз акситинібу (5,0 мг/кг) з Les-1205 (25,0 і 50,0 мг/кг) та Les-2658 (50,0 мг/кг).

3. Сполуки Les-1205 (50,0 і 100,0 мг/кг, в/очер) і Les-2658 (100,0 мг/кг), акситиніб (10,0 та 20,0 мг/кг), а також комбінування самостійно неефективних доз препаратів Les-1205 і

Les-2658 (25,0 мг/кг) із акситинібом (5,0 мг/кг) полегшували для кіндлінгових щурів уникнення басейну з водою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Зіменковський Б. С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 106 с.

2. *Мироненко С. І.* Динаміка кіндлінг-провокованих судом у щурів за умов застосування похідних 4-тіазолідину та діазепаму / С. І. Мироненко, О. Р. Піняжко // *Досягнення біології та медицини.* – 2015. – № 1. – С. 63–67.

3. *Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома* / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса, 2010. – 352 с.

4. *Шандра А. А.* Кіндлінг как модель эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.

5. *Antiepileptic effects of axitinib on pentylenetetrazol-induced kindling in rats* / V. S. Chubach, T. N. Muratova, S. I. Myronenko, L. S. Godlevsky // 31st International Epilepsy Congress, Istanbul, Turkey 5th–9th Sept., 2015, *Epilepsia* 56 (Suppl. 1). – 2015. – P. 3–262. doi: 10.1111/epi.13241.

6. *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial* / B. I. Rini, B. Escudier, P. Tomczak [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 1931–1939.

7. *Scagliotti G.* Targeting angiogenesis with multitargeted tyrosine kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer / G. Scagliotti, R. Govindan // *Oncologist.* – 2010. – Vol. 15. – P. 436–446.

8. *Selective inhibition of kindling development by intraventricular administration of TrkB receptor body* / D. K. Bender, M. J. Routbort, T. E. Ryan [et al.] // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1424–1436.

9. *Thiazolidinediones. Biochemical and biological activity of a novel class of tyrosine protein kinase inhibitors* / J. F. Geissler, P. Traxler, U. Regenass [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265 (36). – P. 22255–22261.

10. *Vrijmoed-de Vries M. C.* Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats / M. C. Vrijmoed-de Vries, A. R. Cools // *Brain Res.* – 1986. – Vol. 364, N 1. – P. 77–90.

Надійшла 22.04.2016  
Рецензент д-р мед. наук  
П. Б. Антоненко

## ОСОБЛИВОСТІ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВИМ КІНДЛІНГОМ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА АКСИТИНІБУ

У щурів з пентилентетразол (ПТЗ)-викликаним кіндлінгом вивчали вплив двох сполук, похідних 4-тіазолідиндіонів, — препарату 1205 ([2,4-діоксо-5-(тіазол-2-ілкарбамойлметил)-тіазолідин-3-іл]-оцтові кислоти етиловий ефір і препарату 2658 (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-тіазолідин-4-оне) — на плавальну поведінку. У кіндлінгових щурів зменшувалася кількість тварин із пасивно-адаптивним плаванням порівняно з інтактними щурами (3 із 16 та 11 із 15 тварин відповідно). Достовірне збільшення показника відбувалося під впливом Les-1205 дозою 100,0 мг/кг в/очер (10 із 16 тварин) та акситинібу дозою 20,0 мг/кг внутрішньошлунково (7 із 10 тварин). Застосування самостійно неефективних доз Les-1205 (25,0 та 50,0 мг/кг) та акситинібу (5,0 мг/кг) достовірно збільшувало досліджуваний показник — відповідно до 6 із 9 та 8 із 11 тварин. Збільшення показника до 8 із 12 щурів також спостерігалось при комбінуванні Les-2658 дозою 50,0 мг/кг в/очер та акситинібу (5,0 мг/кг). Застосування Les-1205 (50,0 та 100,0 мг/кг), Les-2658 (100,0 мг/кг), а також акситинібу (10,0 та 20,0 мг/кг) покращувало показники уникнення із басейну кіндлінгових щурів. При комбінованому застосуванні Les-1205 і Les-2658 та акситинібу самостійно неефективними дозами (25,0 мг/кг та 5,0 мг/кг) достовірно зростала частота уникнення щурів із басейну, що свідчить про сумарний характер дії препаратів.

**Ключові слова:** пентилентетразоловий кіндлінг, плавальна поведінка, похідні 4-тіазолідиндіонів, акситиніб, тирозин-кіназа.

## PECULIARITIES OF KINDLED RATS SWIMMING UNDER CONDITION OF TREATMENT WITH DERIVATIVES OF 4-THIAZOLIDINONES AND AXITINIB

Effects of most perspective compounds — derivatives of 4-thiazolidinones — Les-1205 — ethyl ester of ([2,4-dioxo-5-(thiazol-2-ylkarbamoylmethyl)-thiazolidin-3-yl]-acetic acid and Les-2658 — (5-(3-nitrobenzyliden)-2-(thiazol-2-imino)-4-thiazolidinone upon swimming of pentylenetetrazol (PTZ) — kindled rats have been investigated. The net reduction of the number of animals with passive adaptive type of swimming was observed in kindled group — from 3 out of 16 in intact rats up to 11 out of 15 in kindled one. The significant increase of the investigated index was seen after Les-1205 injection in dose of 100.0 mg/kg, i. p. — up to 10 out of 16 and axitinib in a dose of 20.0 mg/kg, peroral — up to 7 out of 10. The combined usage of Les-1205 and axitinib in doses which were not effective (25.0 and 50.0 mg/kg; 5.0 mg/kg correspondently) was resulted in significant rise of the investigated index — up to 6 out of 9 and up to 8 out of 11 correspondently. The combined administration of Les-2658 (50.0 mg/kg) and axitinib (5.0 mg/kg) was followed by index increase up to 8 out of 12 as well. Les-1205 (50.0 and 100.0 mg/kg), Les-2658 (100.0 mg/kg), as well as axitinib (10.0 and 20.0 mg/kg) facilitated the avoidance of kindled rats from the water. The significant increase of ability of rats to avoid the water was seen after combined administrations of Les-105, Les-2658 and axitinib in doses which were not effective (25.0 mg/kg and 5.0 mg/kg correspondently). Gained data are in favor for the additive effects of investigated drugs.

**Key words:** pentylenetetrazol kindling, swimming behavior, derivatives of 4-thiazolidinones, axitinib, tyrosine-kinase.

УДК [616-099:543.395]-092.9-07:616.15-076:5-078:577.115.3

С. А. Наконечна, канд. біол. наук, доц.

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЕФЕКТ КЛІТИННОЇ ВІДПОВІДІ ТВАРИННОГО ОРГАНІЗМУ НА ДІЮ КСЕНОБІОТИКІВ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Останніми роками відмічається та обставина, що в процесі адаптації відбуваються тожді функціональні зрушення при дії різноманітних екстремальних факторів [1]. При цьому провідне місце серед них посідають як специфічні, так і неспецифічні реакції, спрямовані на підвищення резистентності до несприятливих впливів [2]. Часто низькі дози токсинів або інших стресогенних факторів не

тільки не завдають організму шкоди, але й активують адаптивні стрес-реакції, які формують стійкість організму до високих доз цих же агентів [3]. Безліч процесів, що викликають загибель клітин, одночасно запускають автофагію — цитопротекторний механізм, в основі якого лежить перетравлення внутрішньоклітинних структур, що являють собою потенційну небезпеку. Дія високих доз таких

агентів спричинює зміни проникності зовнішніх мембран мітохондрій і загибель клітин. Низькі ж дози цих цитотоксичних речовин, навпаки, здатні запускати кілька механізмів, які збільшують тривалість життя клітин і організму в цілому [4]. Поверхнево-активні речовини побутового призначення можуть розглядатися як речовини з подвійною дією, тому що мають певні біологічні ри-